α -(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)- α -芳甲基膦酸酯的合成、晶体结构与生物活性

梁 英^{a,b} 贺红武^{*,b} 何海峰^{a,b} 杨自文^a

(^a 湖北省农业科学院 湖北省生物农药工程研究中心 武汉 430064)

(^b 华中师范大学化学学院 教育部农药与化学生物学重点实验室 武汉 430079)

摘要 通过 1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氯(**4**)与 α -羟基芳甲基膦酸酯(**6**)的缩合反应, 合成了 14 种标题化合物 **7a~7n**. 所有化合物的结构均经 ¹H NMR, IR 和元素分析进行了表征, 并且采用 X 射线单晶衍射分析方法进一步测定了化合物 **7j** 的结构. 初步的生物活性测试表明, 部分标题化合物具有一定的杀菌和除草活性.

关键词 芳甲基膦酸酯; 合成; 晶体结构; 生物活性

Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of α -(5-Chloro-3-trifluoromethyl-1-phenylpyrazol-4-carbonyloxy)- α -arylmethyl Phosphonates

Liang, Ying^{a,b} He, Hongwu^{*,b} He, Haifeng^{a,b} Yang, Ziwen^a

(^a Hubei Biopesticide Engineering Research Center, Hubei Academy of Agricultural Science, Wuhan 430064)

(^b Key Laboratory of Pesticide and Chemical Biology of Ministry of Education, Central China Normal University, Wuhan 430079)

Abstract Fourteen novel α -(substituted pyrazol-4-carbonyloxy)- α -arylmethyl phosphonates **7a~7n** were synthesized from the intermediates 5-chloro-3-trifluoromethyl-1-phenylpyrazol-4-carbonyl chloride (**4**) and α -hydroxyl- α -arylmethyl phosphonates (**6**). All compounds synthesized were identified by ¹H NMR, IR spectra and elemental analysis, and the structure of **7j** was further determined by X-ray single crystal diffraction method. The preliminary bioassay indicated that some compounds showed moderate fungicidal and herbicidal activities.

Keywords arylmethylphosphonate; synthesis; crystal structure; bioactivity

某些烷基膦酸酯或次膦酸酯与传统的有机磷农药相比具有显著的差异. 传统的有机磷农药是乙酰胆碱酯酶强抑制剂, 具有高毒性; 而某些烷基膦酸酯或次膦酸酯是丙酮酸脱氢酶专一有效的强抑制剂^[1~3], 毒性很低. 在前期研究中, 本课题组合成了多个系列的 α -取代苯氧乙酰氧基烷基膦酸酯^[4~8], 经过系统的结构优化和全面的构效关系研究, 筛选出除草剂 α -(2,4-二氯苯氧乙酰氧基)乙基膦酸二甲酯(HW02)^[9,10]. 以此研究为基础, 本文根据活性亚结构拼接原理, 利用吡唑甲酰氯与 α -羟基芳甲基膦酸酯的缩合反应, 合成了系列化合物 α -(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)- α -芳甲基膦酸酯. 为

引入 CF₃ 基团, 在合成过程中以三氟乙酰乙酸乙酯代替乙酰乙酸乙酯, 经过条件优化, 以较高收率获得关键中间体 **1**. 化合物 **7** 的具体合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

IR 谱用 NEXUS-470 型红外光谱仪(KBr 压片)记录, ¹H NMR 谱由 Varian Mercury-400 MHz 核磁共振仪(以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标)测定; 元素分析采用 Perkin-Elmer-2400 型元素自动分析仪; 晶体结构用 Bruker Smart CCD 单晶 X 射线衍射仪.

* E-mail: he1208@mail.ccnu.edu.cn

Received January 4, 2012; revised March 12, 2012; published online April 27, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20772042, 31000867).

国家自然科学基金(Nos. 20772042, 31000867)资助项目.

7a~7i: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, **7j~7n**: $\text{R}^1 = \text{CF}_3$;
7a~7n: $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 3,4- $\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$,
 3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 , 3- ClC_6H_4 , 2- ClC_6H_4 ,
 2-thienyl, 2-furyl, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 3,4- $\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$,
 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 3- ClC_6H_4 , 2-thienyl

Scheme 1

本实验所用试剂均为分析纯或化学纯, 三氯化磷、三氯氧磷、氯化亚砷、三乙胺、三氯甲烷使用前新蒸。中间体 1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氯(**4**)参考文献[11]制备, α -羟基烷基磷酸酯 **6** 参考文献[12, 13]合成。

1.2 α -羟基烷基磷酸酯(**6**)的制备

在 100 mL 三口烧瓶中加入新制备的二甲基亚磷酸酯(**5**) 5.5 g (0.05 mol) 和芳醛(0.05 mol), 剧烈搅拌下分批加入烘炒发烫的氟化钾和三氧化二铝的混合物 5 g (质量比 1:1)。密切注意反应瓶内温度的变化, 以防反应温度升高过快, 反应物溅出。固体催化剂加入完毕, 反应物在降温过程中逐渐固化, 约 1 h 反应完成。加入 30 mL 二氯甲烷, 搅拌 0.5 h, 过滤出固体催化剂, 滤液脱溶, 用二氯甲烷和石油醚重结晶得产物。收率在

82%~92%之间。

1.3 *O,O*-二甲基-(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)芳甲基磷酸酯(**7a~7n**)的合成

在配备有温度计和干燥管的 100 mL 三颈烧瓶中, 依次加入 α -羟基烷基磷酸酯 **6** (0.01 mol)、三乙胺(0.012 mol)、三氯甲烷(20 mL), 搅拌下冰盐冷至 2 $^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加吡唑甲酰氯 **4** 的 15 mL 三氯甲烷溶液。滴加完毕, 撤去冰浴, 缓慢升至室温, 搅拌反应 3 h。依次用 5% 盐酸、饱和碳酸钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 脱去溶剂, 经柱层析分离出纯品 [V (石油醚): V (丙酮)=5:1]。用上述方法共合成了 14 个该类化合物, 收率 60%~80%。

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)苯甲基磷酸酯(**7a**): 黄色液体, 收率 73.6%。 $[n]_{\text{D}}^{20} = 1.5664$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.72 (dd, $J=10.8, 10.4$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.43 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, OCHP), 7.38~7.60 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); IR (KBr) ν : 3063 (w, Ph-H), 2957, 2852 (m, C-H), 1721 (s, C=O), 1641, 1597, 1531 (s, Ph), 1264 (s, P=O), 1089 (s, C-O-C), 1038, 922 (s, P-O-C), 772 (s, P-C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{P}$: C 55.22, H 4.63, N 6.44; found C 54.99, H 4.89, N 6.75.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)-4-甲氧苯甲基磷酸酯(**7b**): 黄色液体, 收率 80.1%。 $[n]_{\text{D}}^{20} = 1.5652$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (s, 3H, CH_3), 3.72 (dd, $J=9.6, 9.2$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.80 (s, 3H, OCH_3Ph), 6.37 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, OCHP), 6.92~7.54 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3066 (w, Ph-H), 2957, 2853 (m, C-H), 1726 (s, C=O), 1612, 1595, 1529 (s, Ph), 1266 (s, P=O), 1088 (s, C-O-C), 1032, 893 (s, P-O-C), 770 (s, P-C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$: C 54.13, H 4.76, N 6.01; found C 53.87, H 5.08, N 5.89.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)-3,4-二氧亚甲基苯甲基磷酸酯(**7c**): 黄色液体, 收率 78.2%。 $[n]_{\text{D}}^{20} = 1.5656$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.75 (dd, $J=10.4, 10.8$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 5.98 (s, 2H, OCH_2O), 6.31 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, OCHP), 6.82~7.52 (m, 8H, C_6H_5 , C_6H_3); IR (KBr) ν : 3070 (w, Ph-H), 2956, 2846 (m, C-H), 1722 (s, C=O), 1639, 1597, 1530 (s, Ph), 1254 (s, P=O), 1088 (s, C-O-C), 1029, 931 (s, P-O-C), 767 (s, P-C) cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}$: C 52.55, H 4.20, N 5.84; found C 52.37, H 4.59, N 5.67.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)

基)-3-硝基苯甲基膦酸酯(**7d**): 淡黄色固体, 收率 80.2%. m.p. 122.4~122.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.85 (dd, $J=10.8, 10.4$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.51 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, OCHP), 7.48~8.46 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3070 (w, Ph—H), 2950, 2858 (m, C—H), 1716 (s, C=O), 1597, 1532, 1463 (s, Ph), 1255 (s, P=O), 1106 (s, C—O—C), 1050, 1010 (s, P—O—C), 770 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{P}$: C 50.07, H 3.99, N 8.76; found C 50.28, H 4.16, N 8.71.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-4-氟苯甲基膦酸酯(**7e**): 淡黄色固体, 收率 63.4%. m.p. 120.6~121.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (s, 3H, CH_3), 3.75 (dd, $J=10.4, 10.2$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.38 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, OCHP), 7.07~7.60 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3062 (w, Ph—H), 2959, 2855 (m, C—H), 1725 (s, C=O), 1602, 1533, 1470 (s, Ph), 1264 (s, P=O), 1092 (s, C—O—C), 1055, 915 (s, P—O—C), 771 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{P}$: C 53.05, H 4.23, N 6.18; found C 52.85, H 4.54, N 6.62.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-3-氯苯甲基膦酸酯(**7f**): 淡黄色固体, 收率 62.4%. m.p. 89.6~90.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.75 (dd, $J=10.8, 10.6$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.38 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, OCHP), 7.27~7.56 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3057 (w, Ph—H), 2961, 2856 (m, C—H), 1725 (s, C=O), 1596, 1531, 1469 (s, Ph), 1263 (s, P=O), 1190 (s, C—O—C), 1049, 1028 (s, P—O—C), 764 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: C 51.06, H 4.08, N 5.97; found C 50.96, H 4.29, N 5.56.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-2-氯苯甲基膦酸酯(**7g**): 淡黄色液体, 收率 70.1%. $[\eta]_{\text{D}}^{20}=1.5503$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.72 (dd, $J=11.2, 10.8$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.37 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, OCHP), 7.25~7.52 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3069 (w, Ph—H), 2984, 2852 (m, C—H), 1725 (s, C=O), 1597, 1530, 1491 (s, Ph), 1260 (s, P=O), 1087 (s, C—O—C), 1024, 973 (s, P—O—C), 766 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: C 51.06, H 4.08, N 5.97; found C 50.83, H 4.14, N 5.82.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-噻吩-2-基甲基膦酸酯(**7h**): 淡黄色液体, 收率 60.3%. $[\eta]_{\text{D}}^{20}=1.5718$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (s,

3H, CH_3), 3.80 (dd, $J=10.8, 10.4$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.73 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, OCHP), 7.34~7.51 (m, 8H, C_6H_5 , $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); IR (KBr) ν : 3073 (w, Ph—H), 2956, 2853 (m, C—H), 1722 (s, C=O), 1596, 1529, 1476 (s, Ph), 1263 (s, P=O), 1087 (s, C—O—C), 1051, 916 (s, P—O—C), 771 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$: C 49.02, H 4.11, N 6.35; found C 48.76, H 4.31, N 6.19.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-咪唑-2-基甲基膦酸酯(**7i**): 淡黄色固体, 收率 70.1%. m.p. 72.4~73.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.82 (dd, $J=10.8, 10.4$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.54 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, OCHP), 7.45~7.52 (m, 8H, C_6H_5 , $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$); IR (KBr) ν : 3111 (w, Ph—H), 2958, 2855 (m, C—H), 1720 (s, C=O), 1595, 1533, 1466 (s, Ph), 1271 (s, P=O), 1089 (s, C—O—C), 1055, 948 (s, P—O—C), 773 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$: C 50.75, H 4.26, N 6.57; found C 50.37, H 4.35, N 6.58.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-4-甲氧苯甲基膦酸酯(**7j**): 黄色液体, 收率 78.6%. $[\eta]_{\text{D}}^{20}=1.5417$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.69~3.81 (m, 9H, CH_3OPh , $2\times\text{OCH}_3$), 6.37 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, OCHP), 6.91~7.56 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3069 (w, Ph—H), 2958, 2854 (m, C—H), 1740 (s, C=O), 1613, 1516, 1490 (s, Ph), 1254 (s, P=O), 1048 (s, C—O—C), 1031, 995 (s, P—O—C), 769 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$: C 48.60, H 3.69, N 5.40; found C 48.67, H 3.99, N 5.44.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-3,4-二氧亚甲基苯甲基膦酸酯(**7k**): 黄色液体, 收率 75.3%. $[\eta]_{\text{D}}^{20}=1.5421$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (dd, $J=11.2, 10.8$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 5.98 (s, 2H, OCH_2O), 6.32 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, OCHP), 6.80~7.56 (m, 8H, C_6H_5 , C_6H_3); IR (KBr) ν : 3071 (w, Ph—H), 2958, 2856 (m, C—H), 1736 (s, C=O), 1597, 1525, 1490 (s, Ph), 1254 (s, P=O), 1183 (s, C—O—C), 1036, 995 (s, P—O—C), 767 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$: C 47.32, H 3.21, N 5.26; found C 47.54, H 3.38, N 5.46.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-3-硝基苯甲基膦酸酯(**7l**): 淡黄色固体, 收率 76.4%. m.p. 97.4~98.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (dd, $J=10.8, 10.6$ Hz, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.51 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, OCHP), 7.56~8.46 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3070 (w, Ph—H), 2947, 2859 (m, C—H), 1731

(s, C=O), 1596, 1529, 1481 (s, Ph), 1256 (s, P=O), 1083 (s, C—O—C), 1056, 994 (s, P—O—C), 771 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$: C 44.98, H 3.02, N 7.87; found C 44.87, H 3.31, N 8.02.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)-3-氯苯甲基膦酸酯(**7m**): 淡黄色液体, 收率 60.2%. $[n]_{\text{D}}^{20} = 1.5350$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (dd, $J = 10.8, 10.6$ Hz, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.38 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, OCHP), 7.33~7.57 (m, 9H, C_6H_5 , C_6H_4); IR (KBr) ν : 3047 (w, Ph—H), 2962, 2856 (m, C—H), 1724 (s, C=O), 1605, 1558, 1511 (s, Ph), 1228 (s, P=O), 1052 (s, C—O—C), 1025, 951 (s, P—O—C), 760 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: C 45.93, H 3.08, N 5.35; found C 46.26, H 3.46, N 5.43.

O,O-二甲基-(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡啶-4-甲酰氧基)噻吩-2-基甲基膦酸酯(**7n**): 淡黄色液体, 收率 58.8%. $[n]_{\text{D}}^{20} = 1.5331$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (dd, $J = 10.8, 11.2$ Hz, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, OCHP), 7.36~7.58 (m, 8H, C_6H_5 , $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); IR (KBr) ν : 3068 (w, Ph—H), 2958, 2855 (m, C—H), 1737 (s, C=O), 1598, 1576, 1523 (s, Ph), 1265 (s, P=O), 1181 (s, C—O—C), 1048, 995 (s, P—O—C), 768 (s, P—C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$: C 43.67, H 3.05, N 5.66; found C 43.31, H 3.41, N 5.43.

1.4 晶体结构的测定

取约 0.1 g **7j** 溶于适量的二氯甲烷和石油醚中, 室温下缓慢挥发溶剂得无色透明块状晶体. 在 293 K 下用 Bruker Smart CCD 单晶 X 射线衍射仪进行结构测定. 采用 Mo K α ($\lambda = 0.071073$ nm) 射线, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $1.81^\circ < \theta < 26.99^\circ$ 范围内共收集到 25577 个衍射点, 其中 $I > 2\sigma(I)$ 的可观测衍射点 4064 ($R_{\text{int}} = 0.1181$). 收集的衍射数据使用 SAINT 软件进行还原, 经验吸收校正 SADAB 程序上进行 ($T_{\text{min}} = 0.9146$; $T_{\text{max}} = 0.9419$). 晶体结构采用直接法用 SHELXL-97 程序解析, 全矩阵最小二乘法修正. 最终的偏离因子为 $R = 0.0534$, $R_w = 0.1405$, 最终差值电子云密度的最高和最低峰分别为 526 和 $-334 \text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$, $S = 1.043$.

2 结果与讨论

2.1 中间体的制备

制备中间体 **1** 中, 当 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 时, 以无水乙醇为溶剂回流反应 5 h 即可得到产物, 收率 85%; 而当 $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ 时, 宜以甲苯为溶剂并加入少量对甲苯磺酸作催化剂, 回流反应 2~3 h 能以 70% 的收率得到产物. 中间体酰氯 **4** 是在无溶剂下, 采用过量的 SOCl_2 和中间体 **3** 反应, 反

应温度 $70 \sim 75^\circ\text{C}$, 反应时间 4~5 h, 而后减压蒸除过量的 SOCl_2 和其它副产物. 此法得到的酰氯纯度较高, 无需提纯即可用于下步反应. 为了保证该反应顺利进行, 实验时应注意以下几点: (1) 为减少副反应的发生, SOCl_2 在用前需蒸馏提纯. 反应时需过量是考虑到 SOCl_2 既是反应物又作溶剂的原因. (2) 反应时有 HCl , SO_2 等酸性气体逸出, 故在制备过程中必须有酸性尾气吸收装置, 以防气体逸出腐蚀设备和污染环境. (3) SOCl_2 和酰氯都极易水解, 反应体系需保持干燥; 制得的酰氯不宜久置, 适于现制现用.

制备 α -羟基烷基膦酸酯 **6** 中, 当与中间体 **5** 反应的醛为杂环醛如呋喃甲醛、噻吩甲醛时, 以三乙胺作催化剂, 室温搅拌得淡黄色粘状液体, 不需提纯直接用于下一步反应; 当醛为(取代)苯甲醛时, 室温加入烘炒发烫的固体催化剂, 剧烈搅拌, 反应液逐渐固化, 得到的白色固体用二氯甲烷和石油醚重结晶. 两种方法制备 α -羟基烷基膦酸酯收率为 82%~92%.

2.2 目标物的制备

目标化合物的合成采用干燥无水的 α -羟基烷基膦酸酯 **6** 与取代吡啶甲酰氯 **4** 按照 $[n(\text{酰氯}) : n(\text{膦酸酯}) = 1.1 : 1]$ 的配比, 以三氯甲烷为溶剂, 以弱有机碱三乙胺作为反应的催化剂和缚酸剂, 先在 5°C 以下向 α -羟基烷基膦酸酯中滴加酰氯的氯仿溶液, 再升至室温反应 3~5 h 的二段反应法. 经过多次试验, 我们总结出以下规律: (1) α -羟基烷基膦酸酯与酰氯的反应为亲核取代反应, 按加成—消去历程进行, 极性溶剂可增加反应物的溶解性从而利于上述亲核取代反应的进行, 同时考虑到后处理要用水洗, 因而反应时选用 CHCl_3 , CH_2Cl_2 等极性不溶于水的溶剂. (2) 反应中会有酸性物质产生, 选用有机弱碱三乙胺作为反应的催化剂和缚酸剂, 并且采用三乙胺先与 α -羟基烷基膦酸酯的 CHCl_3 溶液混匀, 再滴加酰氯的 CHCl_3 溶液. 考虑到上述反应为放热, 而 α -羟基烷基膦酸酯在碱性条件下受热易分解, 故在滴加酰氯时, 应控制滴加速度, 保证反应在 5°C 以下进行, 滴加完毕, 再缓慢升至室温反应 3~5 h. (3) 在后处理中, 采用饱和 NaCl 水溶液洗涤反应液 3 次, 可洗去大部分三乙胺盐酸盐, 经柱层析得纯品.

2.3 波谱分析

IR 谱显示, 目标化合物 **7a**~**7n** 中的芳环在 3050 cm^{-1} 处有尖而弱的 C—H 伸缩振动, 在 $1470 \sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ 处有强的苯环碳骨架伸缩振动吸收峰, C=O 的伸缩振动在 1720 cm^{-1} 左右处, 为很强的吸收峰, P=O 的伸缩振动在 1250 cm^{-1} 左右. 在 $950 \sim 1050 \text{ cm}^{-1}$ 处为 P—O—C 的不对称伸缩振动吸收峰, 在 770 cm^{-1} 处为 P—C 键的振动吸收峰, 其峰值与常见的四配位膦酸酯

一致^[14].

在核磁共振氢谱中, α -碳上的 H(PCHO) 受磷的裂分, 表现为两重峰, 由于 α 位芳环的去屏蔽效应影响, 其化学位移在 δ 6.30 附近. 通常情况下, OCH_3 中甲基应被磷裂分为两重峰, 但由于 α 位芳环的存在, 使 P—O—C 键的旋转受阻而变为 2 个两重峰.

2.4 晶体结构

化合物 **7j** 的分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$, 属于单斜晶系, 空间群 $P2(1)/n$, 晶胞参数为 $a=0.88632(7)$ nm, $b=2.24711(16)$ nm, $c=1.15569(8)$ nm, $\alpha=90^\circ$, $\beta=97.0170(10)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $Z=4$, $V=2.2845(3)$ nm³, $D_c=1.508$ mg/m³, $\mu=0.303$ mm⁻¹, $F(000)=1064$. 晶体结构数据存于英国剑桥数据中心, CCDC 号为 870456.

晶体结构分析表明: 1 位的苯环[C(5)—C(10)]与吡唑环形成 87.41° 的二面角, 几乎垂直, 4 位的酯键[C(11)—O(1)—O(2)]与吡唑环形成 20.43° 的二面角; 四配位的 P 原子以 sp^3 杂化, 但呈变形四面体构型; 依靠分子间的氢键作用, 整个晶体形成中心对称的二聚体结构(图 1). 化合物 **7** 的晶胞堆积图、主要键长和键角、氢键分别见辅助材料图 1S、表 1S 和表 2S.

2.5 生物活性

采用平皿法^[15]测定了目标化合物对 6 种病原真菌和 2 种单双子叶植物的生长抑制率. 对真菌的活性结果表明(表 3), 在测试浓度为 50 mg/L 时, 只有个别化合物对六种供试病原菌具有一定的抑制活性, 如 **7k** 对黄瓜灰霉菌抑制活性达到 92%, 对棉枯萎菌、水稻纹枯菌和苹果轮纹菌抑制活性也达到 80% 以上.

对单双子叶植物的活性结果表明(表 4), 在测试浓

图 1 化合物 **7j** 的晶体结构图

Figure 1 Crystal structure of **7j**

度为 10 mg/L 时, 化合物对稗草和油菜的根长与茎长均只有微弱的抑制活性; 在测试浓度为 100 mg/L 时, 化合物对油菜的抑制活性优于对稗草的抑制活性, 对 2 种植物根长的抑制活性优于对茎长的抑制活性. 如对稗草根长的抑制率达到 80% 的化合物有 2 个, 对油菜根长的抑制率达到 80% 的化合物有 5 个, 其中化合物 **7d**, **7k** 达到 91% 以上.

3 结论

由苯肼和三氯化磷为起始原料, 经过多步反应得到中间体吡唑甲酰氯与 α -羟基膦酸酯, 再经过二者的缩合反应合成了 α -取代吡唑甲酰氧基烷基膦酸酯类化合物; 此类化合物显示出一定的杀菌和较好的除草活性, 进一步的构效关系与结构优化研究正在进行中.

表 1 化合物 **7a**~**7n** 的杀菌活性(离体, 50 mg/L, 抑制率/%)
Table 1 Fungicidal activity of compounds **7a**~**7n** (in vitro, 50 mg/L, inhibition rate/%)

化合物	棉枯萎菌		水稻纹枯菌		黄瓜灰霉菌		小麦赤霉菌		苹果轮纹菌		棉花炭疽菌	
	活性	级别	活性	级别	活性	级别	活性	级别	活性	级别	活性	级别
7a	50	C	54	C	66	C	55	C	56	C	52	C ^a
7b	40	D	54	C	66	C	56	C	43	D	44	D
7c	45	D	51	C	50	C	66	C	47	D	43	D
7d	27	D	16	C	36	D	7	D	5	D	26	D
7e	50	C	65	C	47	D	65	C	52	C	47	D
7f	45	D	48	D	44	D	55	C	52	C	47	D
7g	22	D	68	C	44	D	44	D	26	D	47	D
7h	50	C	70	B	47	D	55	C	43	D	47	D
7i	36	D	59	C	30	D	40	D	34	D	39	D
7j	76	B	68	C	85	B	69	C	82	B	65	C
7k	82	B	80	B	92	A	74	C	84	B	67	C
7l	66	C	69	C	55	C	37	D	35	D	43	D
7m	32	D	46	D	29	D	59	C	24	D	34	D
7n	50	C	66	C	58	C	62	C	39	D	43	D

表 2 化合物 7a~7n 的除草活性[离体, 50 mg/L, 抑制率/%(级别)]^aTable 1 Herbicidal activity of compounds 7a~7n [*in vitro*, 50 mg/L, inhibition rate/% (grade)]

化合物	稗草				油菜			
	茎		根		茎		根	
	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L
7a	14 (D)	10 (D)	46 (D)	67 (C)	13 (D)	36 (D)	4 (D)	60 (C)
7b	10 (D)	31 (D)	48 (D)	81 (B)	22 (D)	63 (C)	59 (C)	86 (B)
7c	21 (D)	19 (D)	41 (D)	75 (B)	22 (D)	63 (C)	39 (D)	75 (B)
7d	9 (D)	53 (C)	53 (C)	31 (D)	26 (D)	78 (B)	65 (C)	94 (A)
7e	20 (D)	64 (C)	49 (D)	68 (C)	35 (D)	82 (B)	52 (C)	88 (B)
7f	17 (D)	51 (C)	31 (D)	84 (B)	22 (D)	30 (D)	33 (D)	84 (B)
7g	12 (D)	31 (D)	21 (D)	73 (B)	13 (D)	60 (D)	8 (D)	73 (B)
7h	8 (D)	13 (D)	48 (D)	60 (C)	26 (D)	35 (D)	40 (D)	80 (B)
7i	14 (D)	13 (D)	28 (D)	44 (D)	—13 (D)	42 (D)	12 (D)	63 (C)
7j	16 (D)	16 (D)	14 (D)	69 (C)	65 (C)	82 (B)	68 (C)	75 (B)
7k	9 (D)	5 (D)	42 (D)	74 (B)	67 (C)	84 (B)	80 (B)	91 (A)
7l	6 (D)	12 (D)	55 (C)	37 (D)	43 (D)	53 (C)	69 (C)	79 (B)
7m	11 (D)	16 (D)	29 (D)	59 (C)	34 (D)	24 (D)	46 (D)	72 (B)
7n	13 (D)	42 (D)	58 (C)	62 (C)	43 (D)	39 (D)	66 (C)	70 (B)

^a: A 级: ≥90%; B 级: 70%~89%; C 级: 50%~69%; D 级: <50%.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 7j 的晶体堆积图、主要键长键角以及氢键。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Kluger, R.; Pike, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4504.
- [2] Baillie, A. C.; Wright, K.; Wright, B. J.; Earnshaw, C. G. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1988**, *30*, 103.
- [3] Eto, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1997**, *61*, 1.
- [4] He, H. W.; Liu, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 878 (in Chinese).
(贺红武, 刘钊杰, 有机化学, **2001**, *21*, 878.)
- [5] Chen, T.; Shen, P.; Li, Y. J.; He, H. W. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 291.
- [6] Chen, T.; Shen, P.; Li, Y. J.; He, H. W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 2135.
- [7] He, H. W.; Chen, T.; Li, Y. J. *J. Pestic. Sci.* **2007**, *32*, 42.
- [8] Wang, T.; He, H. W.; Miao, F. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1152 (in Chinese).
(王涛, 贺红武, 缪方明, 有机化学, **2009**, *29*, 1152.)
- [9] Peng, H.; Wang, T.; Xie, P.; Chen, T.; He, H. W.; Wan, J. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 1871.
- [10] He, H. W.; Yuan, J. L.; Peng, H.; Chen, T.; Shen, P.; Wan, S. Q.; Li, Y. J.; Tan, H. L.; He, Y. H.; He, J. B.; Li, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 4801.
- [11] Mohareb, R. M.; Azia, S. I.; Abdel-Sayed, N. I. *Synth. Commun.* **1993**, *58*, 947.
- [12] Bouillet, F. T.; Foucaud, A. *Synthesis* **1982**, 916.
- [13] Evans, D. A.; Hurst, K. M.; Tabaks, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3467.
- [14] Wang, T.; He, H. W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 2081.
- [15] Li, G. H.; Yang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1918 (in Chinese).
(李国华, 杨红, 有机化学, **2008**, *28*, 1918.)

(Li, L.; Fan, Y.)

辅助材料(Supporting Information)

α -(1-苯基-3-三氟甲基-5-氯吡唑-4-甲酰氧基)- α -芳甲基膦酸酯的合成、
晶体结构与生物活性

梁 英 ^{a,b} 贺红武 ^{*,b} 何海峰 ^{a,b} 杨自文 ^a

(^a湖北省农业科学院 湖北省生物农药工程研究中心 武汉 430064)

(^b华中师范大学化学学院 教育部农药与化学生物学重点实验室 武汉 430079)

化合物7j (CCDC870456)的晶体结构图、主要键长键角以及氢键如下：

图 2S 化合物 7j 的晶胞堆积图

Figure 2S Crystal packing diagram of 7j

表 1S 化合物 7j 的主要键长(0.1 nm)和键角(°)

Table 1S Selected bond lengths (0.1 nm) and angles (°) for 7j

C(2)—N(1)	1.318(2)	C(2)—C(3)	1.411(3)	C(3)—C(4)	1.379(3)
C(4)—N(2)	1.344(2)	C(1)—C(2)	1.495(3)	C(3)—C(11)	1.470(3)
C(11)—O(1)	1.198(2)	C(11)—O(2)	1.344(2)	P(2)—C(12)	1.826(2)
P(2)—O(4)	1.4534(16)	P(2)—O(5)	1.5588(17)	P(2)—O(6)	1.5680(15)
O(4)—P(2)—O(5)	117.56(10)	O(4)—P(2)—O(6)	115.36(9)	O(5)—P(2)—O(6)	103.09(10)
O(4)—P(2)—C(12)	115.22(10)	O(5)—P(2)—C(12)	100.74(9)	O(6)—P(2)—C(12)	102.65(9)

表 2S 晶体中的氢键 ^a

Table 2S Hydrogen bonds geometric parameters in 7j

D—H···A	d(D—H)/nm	d(H···A)/nm	d(D···A)/nm	∠DHA/(°)
C(7)—H(7)···O(1) #1	0.93	2.44	3.300	154
C(20)—H(20A)···Cg(3) #2	0.96	2.98	3.732	136

^a #1: -x, -y, -z; #2: x+1, y, z. Cg(3): C(13)–C(18).